

Cambios hemodinámicos inducidos por eritropoyetina en pacientes en hemodiálisis

M. Ramos, A. Castro, J. C. Vargas-Machuca, R. Pérez Mijares, P. Gómez Fernández, B. Benavides y M. A. Almaraz
Secciones de Nefrología y Cardiología. Hospital de la S. S. de Jerez de la Frontera.

RESUMEN

La anemia de la insuficiencia renal crónica se asocia a un gasto cardíaco elevado y niveles de resistencias periféricas normales o descendidos. La eritropoyetina (EPO) aumenta la presión arterial debido a una elevación de las resistencias periféricas.

Nuestro objetivo fue valorar los cambios hemodinámicos que, en reposo y tras ejercicio, inducía la eritropoyetina en pacientes en hemodiálisis con/sin hipertensión arterial (HTA).

Se seleccionó un grupo de 12 pacientes, de 35 ± 13 años, que llevaban en diálisis 46 ± 28 meses, siete de ellos con HTA previa, y con niveles medios de hemoglobina de $6,7 \pm 1$ g/dl, a quienes se administró EPO según protocolo establecido. Se les realizó ecocardiografía en modo M y 2M con doppler, basal y tras ergometría, antes de comenzar con EPO y cuando se alcanzaron niveles de hemoglobina > 10 g/dl y/o hematocrito $> 30\%$. Se eligió un grupo control para la ergometría de cuatro pacientes de cara a valorar la influencia del conocimiento de la prueba sobre la posible mejoría de la capacidad funcional.

No hubo cambios significativos de parámetros ecocardiográficos tales como diámetros de cavidades, grosor del septo o pared posterior y fracción de eyección o acortamiento fraccional. La EPO elevó las cifras de tensión arterial media (TAM) prediálisis en normotensos e hipertensos. Uno de los normotensos desarrolló hipertensión y el 42% de los hipertensos precisaron incrementar dosis y/o número de hipotensores. Tras EPO, el incremento del índice cardíaco durante el ejercicio fue mayor. Las resistencias periféricas en reposo se elevaron y hubo un mayor descenso de éstas con el ejercicio tras la mejoría de la anemia. La EPO mejoró la capacidad funcional y el grado de entrenamiento de los pacientes.

En resumen: la EPO aumenta la presión arterial debido a un incremento de resistencias periféricas; mejora la capacidad funcional al ejercicio; incrementa el gasto cardíaco durante el esfuerzo y garantiza una respuesta hemodinámica favorable durante el mismo.

Palabras clave: **Eritropoyetina. Cambios hemodinámicos. Hemodiálisis. Hipertensión arterial.**

HAEMODYNAMIC CHANGES INDUCED BY ERYTHROPOIETIN

SUMMARY

Anemia of chronic renal failure is associated with a high cardiac output and normal or lowered levels of peripheral vascular resistance. Erythropoietin (EPO) increases blood pressure due to an elevation in peripheral vascular resistance.

Our aim was to evaluate haemodynamic changes induced by erythropoietin, in rest and during exercise, in patients on haemodialysis with or without hypertension.

A group of twelve patients, with age range 35 ± 13 years, who were on regular dialysis for 46 ± 28 months, with haemoglobin concentrations of 6.7 ± 1 g/dl, seven of them with previous hypertension, was selected and administered rHuEPO according to established protocol. Echocardiography in M mode and 2M with doppler, at rest and after exercise, was performed prior to rHuEPO substitution and when hematocrit values were stable at levels above 30%. We selected a control group of 4 patients for the treadmill exercise.

Left atrial diameter, left ventricular end-diastolic and end-systolic diameters, thickness of interventricular and left ventricular posterior wall, ejection fraction and fractional shortening remained constant. Erythropoietin increased predialysis blood pressure of normotensive and hypertensive patients. Under rHuEPO one previously normotensive patient became hypertensive and 42% of hypertensive patients required increase in antihypertensive medication. After EPO the cardiac index fell, at rest (from 6.3 ± 1.2 to 5.6 ± 1.1 l/min/m²), and a greater increase was achieved during exercise (42 ± 27 % before-EPO and 53 ± 31 % with EPO). Peripheral vascular resistance increased at rest (from 813 to 1.022 dyn-sec/cm⁻⁵ in normotensive and from 1.391 to 1.523 dyn-sec/cm⁻⁵ in hypertensive patients) and there was a greater fall with exercise after an improvement in anaemia (19 ± 12 % before EPO and 26 ± 16 % with EPO). Physical fitness of dialysis patients is significantly improved with EPO (from 8 ± 2.4 to 11.5 ± 1.5 mets and decrease of HR from 8 ± 3 to 6 ± 1 bpm/mets).

In short, EPO increases blood pressure owing to an increase in peripheral vascular resistance; it improves physical fitness; it increases cardiac output and guarantees a favorable haemodynamic response during exercise.

Key words: **Erythropoietin. Anaemia. Hypertension. Haemodynamic changes. Haemodialysis.**

Introducción

La anemia de pacientes con insuficiencia renal crónica terminal (IRCT) se asocia a un incremento del gasto cardíaco y a valores normales o descendidos de resistencias periféricas vasculares¹⁻³.

La elevación brusca del hematocrito mediante transfusión sanguínea en estos pacientes se acompaña de un descenso del gasto cardíaco e incremento de las resistencias periféricas vasculares y cifras de tensión arterial¹.

Diversos estudios multicéntricos muestran una incidencia del 20-45 % de desarrollo o empeoramiento de la hipertensión tras la corrección de la anemia con eritropoyetina humana recombinante (EPO)^{4,6}.

El aumento de la presión arterial tras EPO se relaciona con un incremento de las resistencias periféricas vasculares atribuible a una reversibilidad de la vasodilatación hipóxica titular⁷⁻⁹ y/o aumento de la viscosidad sanguínea⁸⁻¹⁰. Algunos autores han objetivado un descenso del gasto cardíaco tras la mejoría de la anemia con EPO^{11,12}.

La respuesta al ejercicio es un indicador más sensible que el reposo a la hora de valorar las alteraciones hemodinámicas existentes en la anemia crónica¹³.

El objetivo de nuestro estudio fue valorar los cambios hemodinámicos que el tratamiento con EPO inducía en pacientes anémicos en hemodiálisis, con o sin hipertensión arterial (HTA) previa, tanto en reposo como tras el ejercicio.

Material y métodos

Iniciaron el estudio 17 pacientes que llevaban al menos seis meses en programa de hemodiálisis con niveles de Hb < 10 g/dl y/o Hto < 25 %. Se excluyeron anemias por pérdidas, pacientes con intoxicación clínica por aluminio, infecciones agudas e hipertensos no controlados. Se administró EPO a dosis inicial de 50 UI/kg/sesión con adecuación posterior de la misma hasta conseguir un nivel óptimo de Hb (> 10 g/dl) y/o Hto (> 30 %). Finaliza-

ron el estudio 12/17 pacientes: dos trasplantados, uno falta de respuesta, dos excluidos por HTA severa y cefaleas persistentes.

La edad media fue de 35 ± 13 años (17-62), seis varones, con un tiempo medio en diálisis de 46 ± 28 meses (7-103), 7/12 eran hipertensos bien controlados y en tratamiento desde al menos seis meses antes con inh. ECA ($n = 4$) o calcioantagonistas ($n = 3$). La causa de IRCT era: seis glomerulonefritis crónicas primitivas, dos nefropatías lúpicas, una S. Alport y tres nefropatías tubulointersticiales. Habían recibido previamente una media de $9,2 \pm 7,3$ concentrados de hemáties (0-20).

A todos los pacientes se les realizó, entre la primera y segunda diálisis semanal, ecocardiografía modo M y 2M con doppler al comienzo del estudio y cuando se alcanzaron niveles óptimos de Hb/Hto. El intervalo entre los estudios fue de 133 ± 50 días (69-214). Se determinó de acuerdo con normas establecidas por la Sociedad Americana de Ecocardiografía¹⁴: diámetro de válvula aórtica, diámetro de aurícula izquierda, pendiente y apertura diastólica, diámetros sistólico y diastólico de ventrículo izquierdo, grosor del septum y pared posterior, fracción de eyección y acortamiento fraccional. Igualmente se calculó gasto cardíaco ($GC = \text{área aórtica} \times \text{velocidad media de flujo FC} \times \text{distancia RR en msg}$), existiendo en nuestra experiencia una correlación del 90 % con el obtenido mediante métodos invasivos¹⁵, índice cardíaco ($IC = \text{gasto cardíaco/superficie corporal en l/mn/m}^2$), tensión arterial media ($TAM = TAS + 2 TAD/3$) y resistencias periféricas vasculares ($RPV = TAM - P. \text{aurícula derecha} \times GC/80$, habiéndose estimado como 10 mmHg la presión articular derecha en todos los pacientes).

En 10/12 pacientes (tres normotensos y siete hipertensos) se realizó ergometría mediante plataforma o cinta ergométrica según protocolo de Bruce¹⁶, siguiendo un perfil triangular en el que se modificó la velocidad y/o pendiente de la cinta y finalizando la prueba cuando se alcanzaba la FC submáx (85 % de la máxima calculada según edad y sexo). Se determinó: capacidad funcional o Mets realizados ($3,5 \text{ cal O}_2/\text{mn/kg}$); frecuencia cardíaca/Mets, índice tensión-tiempo o doble producto final DPF ($FC \text{ máx} \times PAS \text{ máx}$) relacionado con el consumo miocárdico de O_2 ¹⁷; tensión arterial media (TAM), sistólica (TAS) y diastólica (TAD); gasto cardíaco y RPV alcanzados inmediatamente después de lograr la FC submáxima.

Para valorar si el conocimiento de la prueba de esfuerzo jugaba algún papel beneficioso sobre la mejoría de la capacidad funcional en la segunda fase del estudio, consideramos idóneo elegir un grupo control y por ello seleccionamos a cuatro pacientes en hemodiálisis con edad media de 53 ± 9 años, con tiempo medio en diálisis de 35 ± 20 meses, dos de los cuales eran hipertensos, a quienes se les realizó la ergometría antes y cuatro semanas después de administrar placebo i.v.

Método estadístico: los datos se expresan como la media más o menos desviación estándar. Se utilizó la prueba de la *t* de Student para datos pareados como análisis de parámetros cuantitativos y la prueba de Wilcoxon para valores no paramétricos. Se consideró estadísticamente significativo una $p < 0,05$.

Resultados

Tras un período de 133 ± 50 días la anemia mejoró significativamente, alcanzándose cifras de Hb de 11 ± 1 g/dl y Hto del $33,5 \pm 3$ % con dosis de mantenimiento de EPO de 71 ± 33 UI/kg/sesión.

Previo a EPO, los pacientes hipertensos mantenían niveles de RPV significativamente más altos que los normotensos (1.391 ± 372 frente a 813 ± 146 din-sec/cm^{-5}), con un índice cardíaco ligeramente superior en estos últimos ($6,9 \pm 0,7$ frente a $5,8 \pm 1,3$ l/mn/m^2). Las cifras de TAM prediálisis fueron de $101 \pm 5,7$ mmHg en los hipertensos y $81 \pm 10,6$ mmHg en los normotensos. No existía diferencia en cuanto al grado de anemia entre ambos grupos (tabla I).

Durante el período de observación del estudio no hubo variaciones significativas de parámetros ecocardiográficos tales como tamaño de aurícula izquierda, diámetros diastólico y sistólico de ventrículo izquierdo (DDVI y DSVI), grosor del septum y pared posterior, fracción de eyección y acortamiento fraccional (tabla II).

La presión arterial media prediálisis tras tratamiento con EPO se elevó tanto en hipertensos ($101 \pm 5,7$ a 117 ± 12 mmHg) como en los normotensos ($81 \pm 6,7$ a 95 ± 16 mmHg), si bien alcanzó mayor significación en los primeros ($p < 0,001$ frente a $p < 0,01$). Uno de los cinco pacientes previamente normotensos se hizo hipertenso tras EPO y hubo necesidad de incrementar la medicación hipotensora en 3/7 hipertensos previos: dos pa-

Tabla I. Comportamiento hemodinámico previo al tratamiento con EPO

	Hto (%)	IC (l/mn/m ²)	RPV (din-sec/cm ⁻⁵)	TAM (mmHg)
Hipertensos (n = 7).....	$20,7 \pm 3,3$	$5,8 \pm 1,3$	1.391 ± 372	$101 \pm 5,7$
Normotensos (n = 5).....	$20,3 \pm 3,8$	$6,9 \pm 0,7$	813 ± 146	$81 \pm 10,6$
	NS	$p < 0,01$	$p < 0,005$	$p < 0,01$

IC: índice cardíaco; RPV: resistencias periféricas vasculares; TAM: tensión arterial media.

Tabla II. Parámetros ecocardiográficos (n = 12)

	Pre-EPO	Post-EPO	
A. izquierda (mm).....	40 ± 5,6	39 ± 3,5	NS
DDVI (mm).....	51 ± 0,5	51 ± 0,3	NS
Septum (mm).....	13,3 ± 1,3	13,2 ± 1,5	NS
P. posterior (mm).....	13,5 ± 1,7	13,3 ± 1,4	NS
FE (%).....	65,3 ± 6,5	65,5 ± 6,1	NS
Acortamiento (%).....	36,2 ± 5,2	36,3 ± 4,4	NS

cientos necesitaron dos drogas (inh ECA + calcioantagonistas) y uno de tres drogas (inh ECA + calcioantagonistas y alfa-metildopa).

Al mejorar la anemia con EPO, descendió el índice cardíaco (de $6,3 \pm 1,2$ a $5,6 \pm 1,1$ l/mn/m²), aunque sin alcanzar significación estadística, y las resistencias periféricas vasculares se elevaron significativamente de forma global (de 1.150 ± 414 a 1.314 ± 369 din-sec/cm⁻⁵) (tabla III). Las RPV se elevaron tanto en los normotensos (desde 813 ± 146 hasta 1.022 ± 180 din-sec/cm⁻⁵) como en los hipertensos (desde 1.391 ± 372 hasta 1.523 ± 325 din-sec/cm⁻⁵).

Tras EPO aumentó significativamente la capacidad funcional o consumo energético medido como múltiplo de Mets ($3,5$ ml de O₂/mn/kg o consumo en situación basal) de $8 \pm 2,4$ a $11,5 \pm 1,5$. El índice FC/Mets descendió significativamente de 8 ± 3 a 6 ± 1 spm. No hubo diferencia significativa del doble producto final (30.024 ± 7.599 frente a 30.650 ± 5.126). En el grupo control no encontramos diferencias significativas en la capacidad funcional alcanzada en la primera y segunda fase del estudio (tabla IV).

El comportamiento hemodinámico al ejercicio, antes de mejorar la anemia con EPO, se caracterizó por un incremento significativo del índice cardíaco ($6,3 \pm 1,2$ a $8,7 \pm 2,1$ l/mn/m²) ($p < 0,005$), así como de TAS (159 ± 29 a 194 ± 36 mmHg), TAD (93 ± 12 a 98 ± 10) y TAM (de 115 ± 16 a 129 ± 17) ($p < 0,001$). Las resistencias periféricas vasculares descendieron de forma significativa durante el mismo desde 1.150 ± 414 hasta 962 ± 279 din-sec/cm⁻⁵ ($p < 0,005$).

Al comparar la respuesta al ejercicio entre las situaciones previa y posterior a la corrección de la anemia con EPO, observamos un mayor incremento porcentual del

Tabla III. Cambios hemodinámicos inducidos por EPO en reposo y tras ejercicio

	Pre-EPO	Post-EPO	
IC (l/mn/m ²) (n = 12).....	$6,3 \pm 1,2$	$5,6 \pm 1,1$	NS
RPV (din-sec/cm ⁻⁵) (n = 12).....	1.150 ± 414	1.314 ± 369	$p < 0,005$
Δ I.C.E. (%) (n = 10).....	42 ± 27	53 ± 31	$p < 0,001$
Δ RPVE (%) (n = 10).....	19 ± 12	26 ± 16	$p < 0,02$
Δ TAME (%) (n = 10).....	10 ± 12	17 ± 10	NS

IC: índice cardíaco «en reposo»; RPV: resistencias periféricas «en reposo».

Δ I.C.E.: Incremento porcentual del IC durante el ejercicio.

Δ RPVE: descenso porcentual de las RPV durante el ejercicio.

Δ TAME: incremento porcentual de la TAM durante el ejercicio.

índice cardíaco tras EPO (pre-EPO = 42 ± 27 %, post-EPO = 53 ± 31 %) así como un descenso más acentuado de las resistencias periféricas durante el esfuerzo en el conjunto de los pacientes (pre-EPO = 10 ± 12 %, post-EPO = 26 ± 16 %). No hubo diferencia significativa en la respuesta tensional al ejercicio antes y después de la mejoría de la anemia con EPO (tabla III).

El descenso de las RPV con el ejercicio, después de haberse mejorado la anemia con EPO, fue significativamente más acentuado en los hipertensos (desde 1.523 ± 325 hasta 1.038 ± 258 din-sec/cm⁻⁵, descenso porcentual del 31 %) que en los normotensos (desde 1.022 ± 180 hasta 886 ± 310 din-sec/cm⁻⁵, descenso porcentual del 13 %) ($p < 0,001$).

Discusión

La anemia crónica se asocia a un incremento del gasto cardíaco^{1,13}. La anemia de los pacientes urémicos se acompaña de un gasto cardíaco elevado y resistencias periféricas vasculares normales o bajas^{1,2,13,18,19}.

En 1971, Neff¹ observó que los hipertensos con insuficiencia renal tenían un patrón hemodinámico caracterizado por un alto gasto cardíaco y niveles de resistencias periféricas normales o tan sólo discretamente elevadas, lo que de alguna forma contrastaba con la mayoría de los hipertensos, en los que el mecanismo fisiopatológico esencial se debía a un incremento de las resistencias arteriolas. Estudió el comportamiento hemodinámico de estos pacientes tras una mejoría brusca (dupli-

Tabla IV. Comportamiento funcional ante el ejercicio

	Grupo EPO (n = 10)			Grupo control (n = 4)		
	METS	FC/METS	DPF	METS	FC/METS	DPF
1.ª fase.....	$8 \pm 2,4$	$8 \pm 3,2$	30.024 ± 7.599	$6,1 \pm 3,5$	10 ± 8	20.499 ± 14.646
2.ª fase.....	$11,5 \pm 1,5$	6 ± 1	30.650 ± 5.126	$6,5 \pm 2$	8 ± 3	25.308 ± 5.779
	$p < 0,001$	$p < 0,01$	NS	NS	NS	NS

1.ª fase: previo a EPO (grupo EPO) o placebo (grupo control).

2.ª fase: posterior a EPO (grupo EPO) o placebo (grupo control).

FC/METS: incremento de FC/METS; DPF: doble producto final.

cación del hematócrito) de su anemia mediante transfusión sanguínea y observó que el gasto cardíaco descendía mientras que las resistencias periféricas se duplicaban, a la vez que aumentaba en 20 mmHg la tensión arterial diastólica. Ante ello concluyó que la HTA de la IRC se debe esencialmente a un incremento de las RPV, que la anemia es la responsable de una disminución de las resistencias periféricas y juega un papel protector sobre la severidad de la HTA en estos pacientes y que el gasto cardíaco se correlaciona directamente con el grado de anemia¹.

Al igual que lo publicado con anterioridad^{4,6}, observamos que tras EPO la presión arterial media se elevó en normotensos e hipertensos, si bien este ascenso fue más significativo en estos últimos. El aumento de la presión arterial debe atribuirse al incremento de las resistencias periféricas observado en ambos grupos de pacientes. El descenso del gasto cardíaco tras la mejoría de la anemia no alcanzó niveles estadísticamente significativos.

Los estudios clínico-experimentales existentes atribuyen el desarrollo o agravamiento de la hipertensión arterial con la administración de EPO a un incremento de las resistencias periféricas^{7-10, 20} y descenso inadecuado del gasto cardíaco tras la elevación de éstas^{9, 10}.

El aumento de las RPV se debe a un incremento de la viscosidad sanguínea por una elevación del hematócrito —factor reológico⁸⁻¹⁰— y fundamentalmente a una regresión de la vasodilatación hipóxica compensadora que acompaña a la anemia —factor geométrico—^{7, 9, 20}. Los hipertensos tienen un diámetro vascular disminuido, inicialmente de tipo funcional debido a un incremento del tono simpático o liberación de angiotensina y posteriormente por daño estructural de la pared del vaso, que limita la capacidad vasodilatadora máxima. La corrección de la anemia mediante EPO conducirá en muchos pacientes a la inactivación de la vasodilatación tisular, a desenmascarar el incremento de las resistencias vasculares subyacentes y posiblemente al desarrollo de hipertensión arterial⁹.

Algunos autores han objetivado que los pacientes que habitualmente desarrollan HTA tras EPO se caracterizan porque, junto al incremento descrito de las RPV, no consiguen normalizar el gasto cardíaco⁹. Habitualmente el aumento de las RPV va acompañado de una caída en el gasto cardíaco mediada por un mecanismo barorreflejo¹⁰. Lo que actualmente no está claro es por qué en algunos enfermos el reajuste hemodinámico es adecuado mientras que en otros el incremento de las resistencias tras EPO es desproporcionado respecto al descenso del gasto y, por tanto, desarrollan hipertensión arterial^{9, 10}.

La función miocárdica de pacientes en diálisis a menudo está descendida^{18, 19, 21} y con frecuencia tienen dilatación e hipertrofia ventricular izquierda^{18, 21-23}. La anemia juega un papel patogénico fundamental en la aparición de cardiomegalia y descenso de la función miocárdica, junto a factores tales como: sobrecarga de volumen, HTA, fístula AV, toxinas urémicas, hiperparatiroidismo y

enfermedad valvular o isquémica^{18, 21-23}. El grado de anemia se correlaciona directamente con el diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo en pacientes en diálisis^{22, 23}.

Algunos estudios recientes han objetivado tras la mejoría de la anemia de pacientes en diálisis con EPO un descenso del volumen ventricular izquierdo manifestado como reducción de los diámetros sistólico y diastólico de VI^{24, 25}, así como una mejoría de la fracción de eyección ventricular²⁴. Por el contrario, fundamentalmente en pacientes que desarrollan o empeoran su HTA, han observado un aumento de la hipertrofia ventricular¹¹. Durante el tiempo de observación de nuestro estudio no evidenciamos modificaciones significativas de los patrones ecocardiográficos. Posiblemente sean necesarios estudios a más largo plazo para determinar con más claridad los efectos beneficiosos y adversos de la corrección de la anemia sobre la función miocárdica.

La anemia renal contribuye en gran medida a una disminución de la actividad física y tolerancia al ejercicio de muchos pacientes en diálisis periódica²⁶. Al igual que en otros estudios, hemos observado que la EPO mejora significativamente la capacidad funcional durante el ejercicio de estos pacientes^{25, 27, 28}. La respuesta taquicardizante ante el ejercicio disminuyó, lo que nos indica que el grado de entrenamiento de los enfermos mejoró tras EPO.

La mejoría de la anemia con EPO aumentó el gasto cardíaco en situaciones de máximo esfuerzo, mejorando, por tanto, el aporte tisular de oxígeno durante el mismo. El descenso de las RPV durante el esfuerzo fue más acentuado en hipertensos que en normotensos, lo que, sin poder descartar el papel jugado por los hipotensores, podría hacernos pensar que la EPO mejora el grado de adaptabilidad vascular al ejercicio.

En resumen: la EPO aumenta las cifras de TAM de pacientes en diálisis debido a un incremento de las RPV. Mejora la capacidad funcional y el grado de entrenamiento. Durante el ejercicio aumenta el gasto cardíaco y garantiza una respuesta hemodinámica vascular favorable.

Bibliografía

1. Neff MS, Kim KE, Persoff M, Onesti G y Swartz C: Hemodynamics of Uremic Anemia. *Circulation*, 4:876-883, 1971.
2. Colemann G: Hemodynamics of uremia anemia. *Circulation*, 45:510-511, 1972.
3. Graettinger JS, Parsons RL y Campbell JA: A correlation of clinical and hemodynamic studies in patients with mild and severe anemia with and without congestive failure. *Ann Intern Med*, 58:617-625, 1963.
4. Eschbach JW, Abdulhadi MJ, Browne JK, Delano BC, Downing MR, Egrie JC, Evans RW, Friedman EA, Graber SE, Haley NR, Korbet S, Krantz SB, Lundin AP, Nissenson AR, Ogden DA, Paganini EP, Rader B, Rutsky EA, Stivelman J, Stone WJ, Teschan P, Van Stone JC, Van Wyck AB, Zuckerman K y Adamson JW: Recombinant Human Erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III Multicenter Clinical Trial. *Ann Intern Med*, 111:992-1000, 1989.

5. Samtleben W, Baldamus CA, Bommer J, Fasbinder W, Nonnast-Daniel B y Gurland HJ: Blood pressure changes during treatment with recombinant human erythropoietin. En: Koch, Kuhn, Nonnast-Daniel, Scigalla. *Treatment of renal anemia with recombinant erythropoietin. Contr Nephrol* (Karger, Basel), 66:114-122, 1988.
6. Valderrábano F: Adverse effects of recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia in chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*, 3:503, 1988.
7. Buckner FS, Eschbach JW, Haley NR, Davidson RR y Adamson JW: Correction of the anemia in hemodialysis (HD) patients (PTS) with recombinant human erythropoietin (rHuEPO): hemodynamic changes and risk for hypertension (Abstract). *Kidney Int*, 35:190, 1989.
8. Nonnast-Daniel B, Creutzig A, Kuhn K, Bahlmann J, Reimers E, Brunkhorst R, Caspary L y Koch KM: Effect of treatment with recombinant human erythropoietin on peripheral hemodynamics and oxygenation. En: Koch, Kuhn, Nonnast-Daniel, Scigalla. *Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin. Contr Nephrol* (Karger, Basel), 66:185-194, 1988.
9. Nonnast-Daniel B, Schaffer J y Frei U: Hemodynamics in Hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. En: Baldamus, Scigalla, Wieczorek. Koch. *Erythropoietin: from molecular structure to clinical application. Contr Nephrol* (Karger, Basel), 76:283-289, 1989.
10. Raine AEG. Hypertension, blood viscosity and cardiovascular morbidity in renal failure: implications of erythropoietin therapy. *The Lancet*, 1:97-100, 1988.
11. Satoh K, Masuda T, Ikeda Y, Kurokawa S, Kamata K, Kikawada R, Takamoto T y Marumo F: Hemodynamic changes by recombinant erythropoietin therapy in hemodialyzed patients. *Hypertension*, 15:262-266, 1990.
12. Hori K, Kumagai H, Onoyama K, Iseki K, Fujishima M: Effects of erythropoietin on anemia and hemodynamics in chronic renal failure without dialysis treatment (Abstract). *Kidney Int*, 35:227, 1989.
13. Varat MA, Adolph RJ y Fowler NO: *Am Heart J*, 83:415-426, 1972.
14. Sahn DJ, DeMaria A, Kissko y Weyman A: The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiography measurements. *Circulation*, 58:1072-1083, 1978.
15. Vargas-Machuca Caballero JC: Estudio y cuantificación del gasto cardiaco mediante ecocardiografía bidimensional M-modo-doppler. Correlación con métodos de termodilución y angiocardiografía. Tesis doctoral. Universidad de Sevilla, marzo 1990.
16. Bruce RA, Cooper MN, Gey GO y cols.: Variations in response to maximal exercise in health and in cardiovascular disease. *Angiology*, 24 (11):691-701, 1973.
17. Samoff SJ, Braunwald E, Welch GH, Case RB, Stainsby WN y Marcuz R: Hemodynamic determinants of oxygen consumption of the heart with special reference to the tension time index. *Amer J Physiol*, 192:148-159, 1958.
18. Ikram H, Lynn KL, Bailey RR y Little PJ: Cardiovascular changes in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*, 24:371-376, 1983.
19. Capelli JP y Kasparian H: Cardiac work demands and left ventricular function in end-stage renal disease. *Ann Intern Med*, 86:261-267, 1977.
20. Steffen HM, Brunner R, Muller R, Degenhardt S, Pollok M, Lang R y Baldamus CA: Peripheral hemodynamics, blood viscosity, and the renin-angiotensin system in hemodialysis patients under therapy with recombinant human erythropoietin. En: Baldamus, Scigalla, Wieczorek, Koch. *Erythropoietin: from molecular structure to clinical application. Contr Nephrol* (Karger, Basel), 76:292-298, 1989.
21. Druke C, Le Pailleur L, Sigal-Saglier M, Zingraff J, Crosnier J y Di Matteo J: Left ventricular function in hemodialyzed patients with cardiomegaly. *Nephron*, 28:80-87, 1981.
22. London GM, Fabiani F, Marchais SJ, De Vernejoul MC, Guerin AP, Safar ME, Metivier F y Llach F: Uremic cardiomyopathy: An inadequate left ventricular hypertrophy. *Kidney Int*, 31:973-980, 1980.
23. Huting J, Kramer W, Charra B, Laurent G, Wizemann V y Schutterle G: Asymmetric septal hypertrophy and left atrial dilatation in patients with end-stage renal disease on long-term hemodialysis. *Clin Nephrol*, 32:276-283, 1989.
24. Low I, Grutzmacher P, Bergmann M y Schoeppe W: Echocardiographic findings in patients on maintenance hemodialysis substituted with recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol*, 31:26-30, 1989.
25. Grutzmacher P, Scheuermann E, Low I, Bergmann M, Rauber K, Baum R, Heuser J y Schoeppe W: Correction of renal anaemia by recombinant human erythropoietin: Effects on myocardial function. En: Koch, Kuhn, Nonnast-Daniel, Scigalla. *Treatment of renal anemia with recombinant human erythropoietin. Contr Nephrol* (Karger, Basel), 66:176-184, 1988.
26. Kettner A, Goldberg A, Hagberg J, Delmez J y Harter H: Cardiovascular and metabolic responses to submaximal exercise in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 26:66-71, 1984.
27. Moore RH, Mumcuoglu E, Newstead C, Carey C, Garvie N, Marsh FP y Cunningham J: Effect of treatment with erythropoietin (EPO) on exercise capacity and cardiac performance. Abstracts of XXXVI Congress of EDTA. Goteborg, p. 208, 1989.
28. Roseler E, Aurisch R, Engelhard E, Zoellner K y Devaux S: Influence of erythropoietin therapy on physical performance capacity parameters in children undergoing chronic hemodialysis. Abstracts of XXXVI Congress of EDTA (Abstract). Goteborg, p. 210, 1989.